

ГЛОБАЛЬНЫЕ И ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛИХОРАДКИ ЗИКА

© Д.О. Иванов¹, В.В. Малиновская², В.Н. Тимченко¹, Т.А. Каплина¹, Ж.-К. Хакизимана¹

¹ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

² ФГБУ «НИИЦ Эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Контактная информация: E-mail: k.kta@yandex.ru. – Татьяна Анатольевна Каплина, detinfection@mail.ru – Владимир Николаевич Тимченко

Статья принята к печати 29.02.2016

Резюме. В статье представлены результаты анализа данных литературы по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, клинической картине, терапии и профилактике вирусной инфекции Зика. В настоящее время лихорадка Зика широко распространена в странах с тропическим климатом (Уганда, Бразилия, Гаити, Колумбия, Эквадор, Сальвадор, Венесуэла, Ямайка, Таиланд и др.). Однако большое количество путешественников и ареол обитания комаров рода *Aedes* делают эту проблему глобальной. Приобретенная вирусная инфекция Зика обычно протекает в легкой и/или среднетяжелой форме. Развитие тяжелых форм наблюдается преимущественно у лиц с ослабленной иммунной системой или аутоиммунными болезнями. У заболевших лихорадкой Зика могут возникать неврологические осложнения, такие как энцефалит, миелит, неврит зрительного нерва, менингоэнцефалит, полинейропатия Гийена-Барре. Трансплацентарный и половой пути передачи способствуют увеличению среди заболевших числа детей, в том числе новорожденных. Внутриутробная инфекция протекает с поражением головного мозга, органа слуха и зрения. Возможны летальные исходы. Приобретенная лихорадка Зика у детей сопровождается наличием следующих синдромов: субфебрильной лихорадки, умеренной интоксикации, пятнисто-папулезной сыпью с этапностью распространения, артритами, миалгиями, конъюнктивитом и светобоязнью, редко отмечается диарея. В лабораторной диагностике используют вирусологический, молекулярно-биологический и серологические методы. Специфических методов профилактики нет. В терапии можно использовать препараты рекомбинантного человеческого интерферона- $\alpha 2\beta$ и индукторы интерферона. Проводится патогенетическая и симптоматическая терапия.

Ключевые слова: лихорадка Зика; этиология; эпидемиология; патогенез; диагностика; терапия; профилактика.

GLOBAL AND PEDIATRIC ASPECTS OF ZIKA VIRUS INFECTION

© D.O. Ivanov¹, V.V. Malinovskaya², V.N. Timchenko¹, T.A. Kaplina¹, J.-C. Hakizimana¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia;

² N.F. Gamaleya State Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology

Contact Information: E-mail: k.kta@yandex.ru. – Tatyana A. Kaplina, detinfection@mail.ru – Vladimir N. Timchenko

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 129–134

Accepted: 29.02.2016

Abstract. This article presents the results of data analysis or references on etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical features, therapy and prophylaxis of Zika virus infection. The article presents the results of the literature analysis of the data on the etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, treatment and prevention of Zika virus infection. Currently Zika fever is common in tropical climates (Uganda, Brazil, Haiti, Colombia, Ecuador, El Salvador, Venezuela, Jamaica, Thailand, etc.). However, a large number of travelers and areas of mosquito habitat *Aedes* kind of make this a global problem. Acquired Zika virus infection usually occurs in mild and/or moderate forms. The development of severe forms occurs mainly in people with a weakened immune system or autoimmune diseases. Patients affected with Zika virus may develop neurological complications such as encephalitis, myelitis, optic neuritis, meningoencephalitis, Guillain-Barre syndrome. Transplacental and sexual transmissions contribute to an increase in the number of cases among children, including newborns. Zika congenital infection is characterized with brain damage, hearing and sight. Acquired Zika fever in children is accompanied by the presence of the following syndromes: subfebrile fever, mild intoxication, maculopapular rash with a landmark distribution, arthralgia, myalgia, photophobia and conjunctivitis, diarrhea rarely observed. In the laboratory diagnosis are used virological, molecular biological and serological methods. There are no specific prophylactic methods. To treat Zika virus infection, may be used recombinant human interferon $\alpha 2\beta$ and interferon inducers.

Keywords: Zika fever (Zika virus infection); etiology; epidemiology; pathogenesis; laboratory diagnosis; therapy; prevention.

Лихорадка Зика — острое арбовирусное природно-очаговое заболевание с гемоконтактным механизмом передачи, характеризующееся субфебрильной температурой тела, умеренной интоксикацией, конъюнктивитом, пятнисто-папулезной экзантемой с этапностью распространения, болями в мышцах и суставах.

ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Впервые вирус выделен от обезьяны макак-резус № 766 в лесу Зика (Zika Forest) в Уганде в 1947 г. [3]. У человека вирус впервые выделен в 1954 г. в Нигерии [8]. В дальнейшем вирус Зика выделен у коренных жителей Микронезии и Полинезии (2007) [5], а также у жителей Бразилии во время развития эпидемии лихорадки Зика в 2015 г. [7].

Глобальная проблема — потенциальная возможность распространения вируса Зика в любом регионе обитания комаров рода *Aedes*, в том числе в Российской Федерации: Краснодарский край, Республика Крым.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

Специалисты ВОЗ считают, что в мире лихорадкой Зика могут заболеть 3–4 млн чел. В настоящее время заболевание зарегистрировано в 35 странах мира Североамериканского, Южноамериканского и Азиатско-Тихоокеанского региона: Бразилии, Колумбии, Эквадоре, Сальвадоре, Гватемале, Мальдивах, Мексике, Панаме, Таиланде, Венесуэле, Ямайке и др. (рис. 1).

Глобальная проблема лихорадки Зика — высокий риск инфицирования вирусом путешественников из стран, неэндемичных по данной инфекции. К тому же в 2016 г. Всемирные Олимпийские игры будут проходить в Бразилии — стране, в которой количество инфицированных составляет от 350 тыс. до 1,5 млн человек. В Таиланде первый случай лихорадки Зика был зафиксирован в 2012 г., последние годы ежегодно регистрируется до пяти заболевших [9].

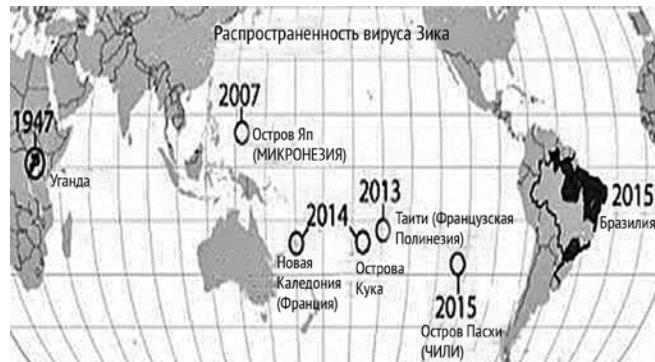


Рис. 1. Распространенность вируса Зика

В различных странах выявлены завозные случаи лихорадки Зика: на февраль 2016 г. в США — 6 случаев. В Европе заболевания зарегистрированы в Швейцарии, Италии, Швеции, Дании, Франции [12].

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудителем является вирус, относящийся к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*. В этот род также входят циркулирующие в России вирусы: клещевого энцефалита, Западного Нила, омской геморрагической лихорадки, вирус Повассан; в тропических странах вирусы денге и желтой лихорадки. Вирус содержит РНК, имеет сферической формы нуклеокапсид диаметром около 50 нм с мембраной — гликопротиновой оболочкой, поверхностные белки которой расположены в икосаэдрической симметрии (рис. 2). Нуклеокапсид содержит одноцепочечную линейную РНК, кодирующую протеины вируса. Особую роль выполняет мембранный белок E, способствующий адгезии возбудителя на клетках эпителия, благодаря чему нуклеокапсид вируса проникает в клетку человека, прикрепляясь к рецепторам их цитоплазматических мембран. Вирус Зика содержит 10 794 нуклеопептида с кодированными 3 419 аминокислотами. Филогенетические анализы вируса показывают, что существуют две линии: африканская, которая разделяется на два субклонов,

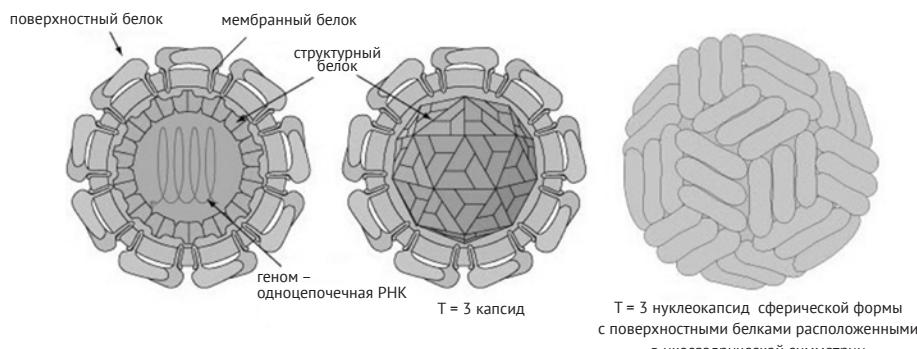


Рис. 2. Строение вируса Зика под микроскопом

и азиатская [1, 2, 7]. Вирус достаточно устойчив в окружающей среде: при высушивание сохраняется до 30 месяцев, в 50% глицерине при температуре 0–4 °C — до 6 месяцев. Фенол и 10% этиловый спирт не инактивируют вирус. При термическом нагревании до 58°C вирус погибает в течение 30 мин, до 60°C — в течение 15 мин. Инактивируется под воздействием эфира, 0,5% раствора перманганата калия, при pH ниже 6,2 или выше 7,8 [4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Выделяют природные (джунглевые) и антропургические (городские) очаги лихорадки Зика.

Источником вируса являются обезьяны, в городских очагах лихорадки Зика — больной человек. Переносчиками вируса являются комары вида *Aedes*, семейства *Culicidae* (*Aedes Aegypti* обитают в лесах и *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis*, *Aedes africanus*, *Aedes Luteocephalus*, *Aedes Vittatus* и *Aedes Hensilli*), преимущественно самки, которые питаются кровью, чтобы откладывать яйца. Комары вида *Aedes* легко распознаются по их черно-белым полоскам на брюшке и ногах (рис. 3), обитают преимущественно в помещениях и на открытом воздухе рядом с людьми (яйца откладывают в стоячую воду в ведрах, мисках животных, цветочных горшках, вазах с цветами и кучах мусора) [1, 2].

Механизм передачи — гемоконтактный.

Пути передачи. Трансмиссивный — при укусе комара рода *Aedes* (*Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*); половой (в том числе в инкубационном периоде болезни и периоде реконвалесценции); вертикальный; при переливании крови; контактный путь (предполагается возможность передачи со слюной); вирус обнаруживается в грудном молоке (однако не зафиксирована передача при грудном вскармливании).

Половой путь передачи выявлен в США: в одном случае — больной, вернувшийся из Сенегала инфицировал жену [1]; в другом — вирус Зика выделен из спермы у путешественника, побывавшего в Венесуэле и инфицировавшего половую партнершу. В настоящее время доказана передача вируса Зика половым путем только от мужчин к женщинам, а не наоборот.

Ученые не исключают возможности заражения при переливании инфицированной крови. В эпидемиях 2007 и 2013 гг. из 1505 доноров крови 42 чел. (2,8%) оказались положительными на вирус Зика. У 75% обследованных при отсутствии клинических симптомов выявлено нарастание титра специфических к вирусу Зика антител, т. е. инфекция протекала бессимптомно [1].

Возможна передача вируса Зика трансплацентарно [6], перинатально (при отсутствии в крови



Рис. 3. *Aedes aegypti*

матери специфических антител). Вертикальный путь передачи: исследователям из США и Бразилии удалось выделить вирус Зика из ткани головного мозга двух детей с микроцефалией, умерших в течение 20 ч после родов, и из последа двух выкидышей на 11-й и 13-й неделе. Все 4 женщины на раннем сроке беременности перенесли лихорадку Зика, при этом в сыворотке крови и моче матерей возбудитель обнаружен не был [10].

Вирусный геном также обнаружен в слюне, моче, грудном молоке женщин. Однако передача вируса Зика через грудное молоко не доказана, хотя установлена передача вирусов данного семейства (вирусов денге и Западного Нила) [1].

Восприимчивость. Всеобщая.

Сезонность. Заболевание встречается круглогодично, но чаще в сезон дождей.

Патогенез. Входными воротами, как правило, является кожа в месте укуса насекомых. Особую роль выполняет мембранный белок E, благодаря которому нуклеокапсиды вирусов проникают в клетку, прикрепляясь к рецепторам их цитоплазматических мембран. Самовоспроизведение вирусной РНК (репликация) происходит на поверхности эндоплазматического ретикулума в цитоплазме пораженных вирусом клеток. При этом вирусы используют для синтеза своего полипротеина белки инфицированных клеток хозяина. В ходе репликации РНК в клеточную мРНК воспроизводятся структурные и неструктурные нуклеопротеины. Выход новых вирионов вируса Зика происходит при гибели (лизисе) пораженных клеток. Выдвинуто предположение, что сначала заражаются дендритные клетки рядом с местом укуса (в них выявлены пораженные клеточные ядра), а затем вирус распространяется в кровь и лимфатические узлы, где происходит его размножение [7]. Вирусемия и токсикемия отмечаются уже в инкубационном периоде. С током кро-

ви вирус разносится в различные органы и ткани. В эксперименте на мышах доказана высокая нейротропность вируса [4]. Вирусы, токсины, продукты лизиса клеток приводят к патологическим изменениям в скелетной мускулатуре (мышечные волокна разбухают, переход от нормальной ткани к пораженной части ярко выражен, отмечается пролиферация ядер, некроз, поперечные борозды становятся менее четкими и исчезают, пораженная часть мышечных волокон инфильтрируется фагоцитами) [11]. Морфологические нарушения, наблюдаемые в миокарде, сходны с изменениями в скелетных мышцах [11].

При *врожденной инфекции* вирус попадает в эмбрион трансплацентарно, инфицирует эпителий ворсин хориона и эндотелий кровеносных сосудов плаценты, что приводит в дальнейшем к хронической ишемии тканей и органов плода. Вирус вызывает нарушения митотической активности клеток, хромосомные изменения, приводящие к формированию у ребенка тяжелых пороков развития. Вирус поражает в первую очередь органы и системы макроорганизма, находящиеся в процессе формирования в так называемом критическом периоде внутриутробного развития [6, 10].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Манифестная форма лихорадки Зика наблюдается у 25% больных, бессимптомная — в 75% случаев.

Инкубационный период составляет от 3 до 12 суток.

Начальный период не выражен.

Период разгара. Приобретенная вирусная инфекция Зика обычно протекает в легкой и/или среднетяжелой форме. Развитие тяжелых форм наблюдается крайне редко — у лиц с ослабленной иммунной системой или аутоиммунными болезнями.

Синдром лихорадки — температура тела, как правило, субфебрильная и сохраняется от 4 до 5 суток. Синдром интоксикации: головная боль, слабость, недомогание, озноб, боли в мышцах и суставах, боль в глазных яблоках. В некоторых случаях наблюдается отек в области мелких суставов. Катаральный синдром проявляется конъюнктивитом, светобоязнью. Синдром экзантемы проявляется пятнисто-папулезной сыпью, элементы в начале мелкие и средние, затем сливаются. Характерно этапное распространение сыпи — 1-е сутки на лице, шее, затем в течение 3 суток экзантема распространяется по всему телу. Возможно развитие волдырей с твердой оболочкой и жидким содержимым. Диспептический синдром отмечается в редких случаях.

Период реконвалесценции: начиная с 4–5-х суток заболевания температура тела постепенно сни-

жается, элементы сыпи угасают, исчезают и другие симптомы, самочувствие больных улучшается.

Анализ вспышки лихорадки Зика во Французской Полинезии показал следующую частоту клинических признаков: пятнисто-папулезная сыпь — 92%, недомогание, вялость, слабость — 78%, субфебрильная температура тела — 72%, артриты — 65%, конъюнктивит — 65%, отек конечностей — 47%, головная боль и боли в глазных яблоках — 46%, миалгии — 44% [1].

Клиническая картина врожденной лихорадки Зика: характеризуется микроцефалией (уменьшение размеров черепа (>25%) и соответственно головного мозга при нормальных размерах других частей тела), кальцификатами в головном мозге [10], умственной отсталостью (от имбицильности до идиотии), могут быть различные нарушения слуха и зрения, задержка физического развития (в более поздние сроки ребенок начинает садиться, стоять, ходить).

У *беременных клинические проявления манифестных форм лихорадки Зика* характеризуются типичной симптоматикой, но возможно развитие неврологических осложнений: энцефалита, миелита, неврита зрительного нерва, менингоэнцефалита, полинейропатии Гийена–Барре. При заражении женщины в первом триместре беременности дети рождаются с различными врожденными пороками развития ЦНС, сердечно-сосудистой, костно-суставной системы [6, 10].

Клиническая диагностика. Опорно-диагностические признаки:

- синдром лихорадки (температура тела, как правило, субфебрильная);
- синдром интоксикации (вялость, слабость, недомогание);
- болевой синдром (боли в мышцах, суставах, глазных яблоках, головная боль);
- синдром экзантемы (пятнисто-папулезная сыпь с этапным распространением);
- катаральный синдром (конъюнктивит, светобоязнь).

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Используют вирусологический, молекулярно-биологический и серологические методы. Обнаружение РНК вируса Зика в сыворотке крови больных (первые трое суток от начала заболевания), а также в слюне и моче (первые 3–10 суток) осуществляется методом обратной транскриптаз-полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). Серологические тесты — нарастание титра специфических антител в динамике исследования в 4 раза и более [2].

Дифференциальная диагностика проводится с другими инфекционными заболеваниями, развивающимися вследствие укусов комаров в эндемичных регионах: с лихорадками денге, Чикунгунья, малярией, желтой лихорадкой, а также корью и лептоспирозом.

ЛЕЧЕНИЕ

Специфическая терапия лихорадки Зика отсутствует. В качестве этиотропных средств терапии можно использовать препараты человеческого рекомбинантного интерферона-альфа-2b, которые обладают противовирусными и иммуномодулирующими свойствами. Особое место среди препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b занимает ВИФЕРОН® (лекарственные формы: суппозитории ректальные, мазь для наружного и местного применения, гель для наружного и местного применения), зарегистрированный на территории России в 1996 г. ВИФЕРОН® разрешен для применения взрослым, включая беременных, и детям, в том числе новорожденным и недоношенным. Эффективность и безопасность препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, в качестве средства терапии различных вирусных инфекций доказана в многочисленных длительных клинических исследованиях, проведенных в течение 20 лет.

По показаниям проводят дезинтоксикационную терапию (глюкозо-солевые растворы, реамберин и др.). Показаны нестероидные противовоспалительные препараты (нурофен для детей, парацетамол). Используют также средства, способствующие повышению иммунитета (настойка эхинацеи, женьшения, элеутерококка). Антибиотики назначают при развитии осложнений бактериальной природы.

ПРОФИЛАКТИКА

Не рекомендуется въезд в страны, охваченные эпидемией, беременным женщинам, а также планирующим беременность в ближайшие месяцы. При планировании отпуска в странах тропического и субтропического климата важно заблаговременно получать в территориальных органах Роспотребнадзора и у туроператоров сведения об эпидемиологической ситуации в стране планируемого пребывания, выбирать для отпуска за рубежом страны, благополучные в эпидемиологическом отношении. При нахождении в упомянутых странах носить одежду, максимально прикрывающую тело, использовать репелленты (обращая внимание на инструкции в части разрешения для применения у беременных и детей), противомоскитные сетки и экраны

на окнах, чтобы препятствовать проникновению комаров в помещение.

Избегать прогулок в местах возможного обитания комаров (высокая трава, болотистая местность, кусты). Избегать прямого контакта с обезьянами (не брать на руки, не кормить). Мужчинам, вернувшимся из стран, охваченных эпидемией лихорадки Зика, рекомендуется в течение двух недель после возвращения использовать барьерные методы контрацепции. Следует воздерживаться от половых контактов с лицами, прилетевшими из эндемичных районов в течение 14 суток. Борьба с комарами в местах их размножения. Рекомендуется, особенно маленьким детям, больным и пожилым людям, использовать противомоскитные сетки, обработанные инсектицидами. При появлении таких симптомов, как жар, высыпания на коже, боли в области глаз, мышечные боли, следует незамедлительно обратиться к врачу [1, 7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Camus D, Caumes E, Fouque F, et al. Rapport: prise en charge medicale des personnes atteintes par le virus Zika. Juillet, 2015. Available at: <http://www.hcsp.fr> (accessed 15.02.2016).
2. Dhurba G. Zika virus: structure, epidemiology, pathogenesis, symptoms, laboratory diagnosis and prevention. 2016. Available at: <http://www.laboratoryinfo.com>.
3. Dick GWA, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus I. Isolations and serological specificity. Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene. 1952; 46(5):509-519. doi: 10.1016/0035-9203(52)90042-4.
4. Dick GWA. Zika virus II. Pathogenicity and physical properties. Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene. 1952;46(5):521-534. doi: 10.1016/0035-9203(52)90043-6.
5. Duffy MR, Tai-Ho Chen, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated states of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009;360:2536-2543.
6. Guilherme C, Aguir RS, Melo ASO, et al. Detection and sequencing of zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly: a case study in Brazil. 2016. Available at: <http://www.the lancet.com/infectious diseases> (accessed 10.02.2016).
7. Hayes EB. Zika Virus Outside Africa. Emerging infectious diseases. 2009;15(9):1347-1349.
8. MacNamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene. 1954;48(2):139-145. doi: 10.1016/0035-9203(54)90006-1.

9. Rome B, Hermann L, Thaisomboonsuk B, et al. Detection of Zika virus infection in Thailand, 2012–2014. *Am J Trop Hyg.* 2015;93(2):380-883.
10. Roosecelis BM, Bhatnagar J, Keating MK, et al. Evidence of Zika virus infection in placental tissues from two congenitally newborns and two fetal losses-Brazil, 2015. *Morbidity and mortality weekly report.* 2016;65(6):159-160. doi: 10.15585/mmwr.mm6506e1.
11. Weibre MP, Williams MC. Zika virus: further isolations in the the Zika area, and some studies on the strains isolated. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 1958;52(3):267. doi: 10.1016/0035-9203(58)90085-3.
12. Zammarchi L, Tappe D, Fortuna C, et al. Zika virus infection in a traveler returning to Europe from Brazil. 2015. *Eurosurveillance.* 2015; 20(23):pii=21153.

◆ Информация об авторах

Дмитрий Олегович Иванов – д-р мед. наук, профессор, ректор. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: spb.gpma@gmail.com.

Валентина Васильевна Малиновская – д-р биол. наук, профессор, заведующая лабораторией онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИИЦ Эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. E-mail: info@viferon.su.

Владимир Николаевич Тимченко – д-р мед. наук, профессор, заведующий. Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: timchenko220853@yandex.ru

Татьяна Анатольевна Каплина – канд. мед наук, доцент, кафедра детских инфекционных заболеваний им. М.Г. Данилевича. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: k. kta@yandex.ru.

Жан-Клод Хакизимана – врач-ординатор, кафедра детских инфекционных заболеваний им. М.Г. Данилевича. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: cloclo525@yahoo.com.

Dmitry O. Ivanov – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, rector. St Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: spb.gpma@gmail.com.

Valentina V. Malinovskaya – Doctor of biological Sciences. Professor, director of laboratory of ontogeny and interferon correction, N.F. Gamaleya State Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology. E-mail: info@viferon.su.

Vladimir N. Timchenko – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M. G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russia. E-mail: timchenko220853@yandex.ru

Tatyana A. Kaplina – MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russia. E-mail: k. kta@yandex.ru.

Jean-Claude Hakizimana – Resident Doctor, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russia. E-mail: cloclo525@yahoo.com.